

KAN KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN ACINETOBACTER SUŞLARINDA ANTİBİYOTİK DİRENCİ*

Fatma KÖKSAL

ÖZET

1997-2000 arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nin farklı kliniklerinde yatan hastalardan alınan kan kültürleri Bactec 9120 otomasyon kan kültürü sistemi (Becton Dickinson) ile değerlendirilmiştir. İzole edilen 105 *Acinetobacter* suşunun (88 *A.baumannii*, 14 *A.lwoffii*, 1 *A. haemolyticus*, 1 *A.johnsonii* ve 1 *A.junii*) çeşitli antimikrobik maddelere direnç durumları NCCLS standartlarına uygun olarak yapılan disk difüzyon metodu ile belirlenmiştir. *Acinetobacter* suşlarında seftazidime (% 87), trimetoprim-sulfametoksazole (% 83), sefotaksime (% 82) ve piperasilin (% 75) yüksek oranlarda, imipeneme (% 8), meropeneme (% 12) ve netilmisine (% 12) düşük oranlarda direnç saptanmıştır.

SUMMARY

Antimicrobial resistance in Acinetobacter species isolated from blood cultures.

Between 1997 and 2000, blood cultures of patients hospitalized in different departments of the Cerrahpasa Faculty of Medicine were evaluated by the Bactec 9120 automatic blood culture system (Becton Dickinson). In vitro resistance of a total of 105 *Acinetobacter* blood isolates (88 *A. baumannii*, 14 *A. lwoffii*, 1 *A. haemolyticus*, 1 *A. johnsonii* and 1 *A. junii*) to various antimicrobials were investigated by the disk diffusion method according to the recommendation of the NCCLS. Resistance rates were notably high for *Acinetobacter* strains to ceftazidime (87 %), trimethoprim-sulphamethoxazole (83 %), cefotaxime (82 %) and piperacillin (75 %) but were relatively low to imipenem (8 %), meropenem (12 %) and netilmicin (12 %).

GİRİŞ

Doğada yaygın olarak bulunan ve fırsatçı patojen olan *Acinetobacter* türleri hastane ortamına yerleşerek ciddi hastane infeksiyonlarına yol açabilmektedir. Diğer birçok Gram negatif mikroorganizmada olduğu gibi giderek artan antibiyotik direnci önemli tedavi sorunlarına neden olmaktadır. Antibiyotiklere direnç bakımından hastaneler arasında hatta klinikler arasında farklılıklar bulunmaktadır. Bu nedenle hastanelerde etken mikroorganizmalar tespit edilerek bunların antibiyotik direnç durumlarının belirlenmesi gerekmektedir (1,3,4,6,14,24).

Bu çalışmada hastanede yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen *Acinetobacter* cinsi bakterilerin çeşitli antibiyotiklere direnci araştırılmıştır.

*XXIX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi'nde sunulmuştur (8-13 Ekim 2000, Antalya).
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

GEREÇ VE YÖNTEM

Temmuz 1997 - Temmuz 2000 arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde yatan 3200 hastadan alınan 5231 kan kültüründen Bactec 9120 otomasyon sistemi (Becton Dickinson) ile izole edilen 105 *Acinetobacter* suşu çalışmaya alınmıştır. Otomasyon sistemi ile üreme tespit edilen kültür şişelerinden % 5 koyun kanlı agara, çikolatamsı agara ve McConkey agara ekilmiş, üreyen bakteriler koloni morfolojisi, Gram boyama, oksidaz, katalaz aktivitesi ve diğer biyokimyasal özellikleri incelenerek ve gerektiğinde API 20 NE (BioMérieux) ve Sceptor (Becton Dickinson) kitleri kullanılarak tanımlanmıştır. Bakterilerin imipenem, meropenem, amikasin, gentamisin, tobramisin, netilmisin, seftazidim, sefotaksim, sefepim, piperasilin, aztreonam, trimetoprim-sulfametoksazol, kloramfenikol ve siprofloksasine direnç durumları NCCLS standartlarına göre disk difüzyon yöntemiyle saptanmıştır (12).

BULGULAR

Hastanemizin değişik kliniklerinde yatan 3200 hastaya ait 5231 kan kültüründen izole edilen 105 *Acinetobacter* suşunun 88 (% 84)'i *A. baumannii*, 14 (% 13)'ü *A. lwoffii*, biri *A. haemolyticus*, biri *A. johnsonii* ve biri *A. junii* olarak tanımlanmıştır. *Acinetobacter* üreyen örneklerin kliniklere göre dağılımı tablo 1'de ve antibiyotiklere direnç durumu tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. *Acinetobacter* spp. üreyen örneklerin kliniklere göre dağılımı.

Klinik	n	%
Yoğun bakım ünitesi	30	29
Hematoloji	19	18
Cerrahi	19	18
Nefroloji	7	7
Onkoloji	5	5
Diğer klinikler	25	24

Tablo 2. 105 *Acinetobacter* suşunda antibiyotik direnç oranları.

Antibiyotik	% direnç
İmipenem	8
Meropenem	12
Siprofloksasin	62
Seftazidim	87
Sefotaksim	82
Sefepim	60
Aztreonam	76
Piperasilin	75
Kloramfenikol	98
Amikasin	58
Gentamisin	80
Netilmisin	12
Tobramisin	37
Trimetoprim-sulfametoksazol	83

Tablo 2’de görüldüğü gibi seftazidim (% 87), trimetoprim-sulfametoksazol (% 83), sefotaksim (% 82) ve piperasiline (% 75) yüksek oranlarda direnç saptanmıştır. Buna karşılık imipenem (% 8), meropenem (% 12) ve netilmisin (% 12) direnci nispeten düşük bulunmuştur.

TARTIŞMA

Acinetobacter cinsi bakteriler nozokomiyal infeksiyonların önemli nedenlerinden biridir ve sıklıkla birçok antibiyotiğe direnç göstermektedirler. *Acinetobacter* infeksiyonları 1970’li yıllarda ampisilin, 2. kuşak sefalosporinler, minosiklin, karbenisilin, gentamisin gibi antibiyotiklerle tedavi edilmekte iken, bugün bu antibiyotiklerin çoğuna direnç olduğu bildirilmektedir (1,25). Seftazidim, sefotaksim gibi geniş spektrumlu sefalosporinler, imipenem, tobramisin ve florokinolonların son on yıl içerisinde MIC değerlerinin yükseldiği gözlenmektedir (15).

Acinetobacter suşlarının penisilin, ampisilin, sefalotin ve çoğu suşlarının kloramfenikole universal olarak dirençli olduğu bildirilmiştir (9,11,13,15). Çalışmamızda kloramfenikole % 98 oranında direnç saptanmıştır.

Üçüncü kuşak sefalosporinlerden seftazidime % 87, sefotaksime % 82 oranında direnç tespit edilmiştir. Ülkemizde çeşitli çalışmalarda benzer şekilde bu antibiyotikler için sırasıyla % 26-100 ve % 83-91 arasında yüksek direnç oranları bildirilmiştir (2,4,9,10,13,14,15,19,23).

Dördüncü kuşak sefalosporin olarak yeni kullanıma sunulduğu yıllarda sefepimin *Acinetobacter* suşlarında en etkili sefalosporin olduğu bildirilmiştir. Bugün ise % 70’leri bulan direnç oranları bildirilmektedir (8,16,23). Çalışmamızda sefepim direnci % 60 olarak tespit edilmiştir.

Diğer beta-laktam antibiyotiklerinden aztreonam ve piperasilin direncinde de önemli artış olduğu dikkati çekmektedir (2,23). *Acinetobacter* suşlarımızın dörtte üçü bu antibiyotiklere dirençli bulunmuştur.

Acinetobacter cinsi bakterilerde beta-laktam antibiyotiklere direncin en önemli mekanizması beta-laktamaz üretimidir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada 8 üniversite hastanesinde izole edilen 72 *Acinetobacter* suşunun 33’ünde (% 46) PER 1 tip beta-laktamaz enzimi saptanmıştır (24). Beta-laktamaz inhibitörlü antibiyotikler beta-laktamaz üreten suşlarla oluşan infeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (17). Ancak bunlara karşı da yüksek oranlarda direnç görülebilmektedir (9,10,15,17,19,20,26).

Aminoglikozitler *Acinetobacter* infeksiyonlarının tedavisinde sıklıkla kullanılmakla birlikte son yıllarda bu grup antibiyotiklere artan oranda direnç bildirilmektedir. Dirençli *Acinetobacter* suşlarında aminoglikozit modifiye edici enzimler saptanmış olup bu enzimlerin bulunma sıklığı çeşitli ülke ve merkezlere göre değişkenlik göstermektedir. Bazı suşlarda birden fazla tipte aminoglikozit direnç genlerinin bulunduğu bildirilmiştir (7,11). Çalışmamızda gentamisine % 80, amikasin % 58 ve tobramisine % 37 oranında direnç saptanmıştır. Çeşitli çalışmalarda gentamisin için % 21-100, amikasin için % 24-84 ve tobramisin için % 30-86 gibi yüksek direnç oranları bildirilmiştir. Buna karşılık netilmisin direnci nispeten düşük bulunmaktadır (2,4,5,6,9,10,13,14,15,19,20,23). Bizim çalışmamızda da netilmisin direnci % 12 olarak tespit edilmiştir.

Acinetobacter suşlarının trimetoprim-sulfametoksazole oldukça dirençli olduğu çeşitli yayınlarda bildirilmiştir (3,9,10,15,20). Çalışmamızda trimetoprim-sulfametoksazole % 83 oranında direnç saptanmıştır.

Siprofloksasine % 62 oranında direnç saptadık. Diğer araştırıcılar bu antibiyotiğe direnç oranlarını % 50-94 arasında bildirmişlerdir (4,5,9,10,14,15,19,20,21,23). Bu sonuçlar ülkemizde siprofloksasine karşı yüksek oranda direnç geliştiğini göstermektedir.

Çalışmamızda *Acinetobacter* suşlarına en etkili antibiyotiğin imipenem (% 8 direnç) olduğu ve bunu meropenemin (% 12 direnç) izlediği tespit edilmiştir. Ülkemizde diğer araştırıcılar imipenem için % 0-18 arasında direnç bildirmişlerdir (5,9,10,13,14,15,18,19,20). Meropenem için de benzer sonuçlar elde edilmiştir (16,22).

Sonuç olarak; hastane infeksiyonu etkenleri arasında önemli bir yere sahip olan *Acinetobacter* cinsi bakteriler özellikle yoğun bakım, cerrahi ve hematoloji kliniklerindeki hastalardan sıklıkla izole edilmektedir. Bu suşların 3. kuşak sefalosporinlere, aminoglikozitlere, kinolonlara, trimetoprim-sulfametoksazol ve kloramfenikole oldukça dirençli olduğu saptanmıştır. Ülkemizde *Acinetobacter* infeksiyonu tedavisinde en etkili antibiyotiğin imipenem olduğu fakat bu antibiyotiğe de direnç gelişmeye başladığı görülmektedir. Antibiyotiklerin kontrolsüz kullanımını önlemek amacıyla her merkezin kendi mikrobiyolojik sonuçlarını dikkate alarak bilinçli antibiyotik kullanımının sağlanması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Allen DM, Hartman BJ: *Acinetobacter* species, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5. baskı" kitabında s.2339, Churchill Livingstone Inc, Philadelphia (2000).
- 2- Altındış M: *Acinetobacter* suşlarının çeşitli antibiyotiklere in vitro duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 14:158 (2000).
- 3- Çaylan R, Aydın K, Köksal İ, Volkan S: *Acinetobacter* suşlarının izole edildiği hastalardaki hazırlayıcı faktörler ve suşların antibiyotik duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 12:63 (1998).
- 4- Çolpan A, Güngör Ş, Baykam N, Dokuzoğuz B: Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *Acinetobacter* suşlarında direnç araştırılması, *ANKEM Derg* 14:158 (2000).
- 5- Eskitürk A, Çırağıl P, Topkaya A, Söyletir G: Marmara Üniversitesi Hastanesinde yatırılarak izlenen hastalardan izole edilen mikroorganizmaların 1996 yılı analizi, 8. *Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi*, Kongre Kitabı s. 529, Antalya (1997).
- 6- Göral G: Türkiye'de değişik merkezlerde aminoglikozit direnci, enzimler, *ANKEM Derg* 10: 255 (1996).
- 7- Gür D: Gram negatif bakterilerde aminoglikozid antibiyotiklere direnç ve aminoglikozitleri değiştirici enzimler, *ANKEM Derg* 10:247 (1996).
- 8- İnan A, Günseren F, Erdaloğlu G, Gültekin M: Hastane infeksiyonu etkeni olan Gram negatif bakterilerde sefepimin in vitro etkinliğinin E testi ile araştırılması, *İnfeksiyon Derg* 13:267 (1999).
- 9- Kaleli İ, Cevahir N, Turgut H: Klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter* cinsi bakterilerin antibiyotiklere duyarlılığı, *ANKEM Derg* 13:468 (1999).
- 10- Karapınarlı K, Akgüneş A, Öncel K, Kurultay N, Türker M: Hastane enfeksiyonu etkeni olarak soyutlanan 39 *Acinetobacter* suşunun antibiyotiklere duyarlılığı, XXVIII. *Türk Mikrobiyoloji Kongresi*, Özet Kitabı 12-227, Antalya (1998).
- 11- Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC: *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, 5. baskı, s. 286, Lippincott Co, New York (1997).

- 12- National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*, Ninth Informational Supplement, M100-59, Wayne (1999).
- 13- Öztürk R, Köksal F, Başaran G, Kurtoğlu E, Mert A: The susceptibility pattern of *Acinetobacter* species, *10th Mediterranean Congress of Chemotherapy*, Kongre kitabı s.345, Antalya (1996).
- 14- Öztürk R, Köksal F, Eroğlu C, Samastı M: *Acinetobacter* cinsi bakterilerin antimikrobik maddelere duyarlılığı, *ANKEM Derg* 9:121 (1995).
- 15- Özyurt M, Albay A, Kısa Ö, Başustaoğlu A, Gün H: Klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* izolatlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları, *İnfeksiyon Derg* 12:365 (1998).
- 16- Palabıyıkoglu İ, Bengisun S: Hastanede yatan hastalardan izole edilen Gram negatif çomaklarda seftazidim ve sefepimin in vitro etkinliklerinin karşılaştırılması ve indüklenebilir beta-laktamazların araştırılması, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 29:158 (1999).
- 17- Pandey A, Kapil A, Sood S, Goel V, Das B, Seth P: In vitro activities of ampicillin-sulbactam and amoxicillin-clavulanic acid against *Acinetobacter baumannii*, *J Clin Microbiol* 11:3415 (1998).
- 18- Saygan MB, Çolak D, Ögünç D, Şekercioğlu AO, Gökay S, Vural T, Mutlu G: Kan kültürlerinden izole edilen Gram negatif çomakların imipenem, meropenem duyarlılıklarının mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılması, *ANKEM Derg* 12: 128 (1998).
- 19- Seher E, Sarıgüzel Sar N, Durmaz Çetin B, Yetişkul F, Tuncer F, Eren A: Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen Gram negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılığının E testi ile araştırılması, *XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Özet Kitabı* 12-223, Antalya (1998).
- 20- Tansel Ö, Uzel S, Özüt H, Eraksoy H, Dilmener M, Çalangu S: Hastane kaynaklı *Acinetobacter* suşlarının dağılımı ve antibiyotiklere duyarlılığı, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 23:47 (1995).
- 21- Tünger A, Gül S, Özkaya HD, Özkan F, Tümbay E: Nonfermentatif Gram negatif bakterilerin kinolon direnci: üç yıllık değişim, *9. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Kongre Kitabı* s. 140, Antalya (1999).
- 22- Tünger A, Özkaya HD, Gül S, Özkan F, Tümbay E: Kan kültürlerinden soyutlanan *Acinetobacter* kökenlerinin antibiyotik duyarlılıkları, *9. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Kongre Kitabı* s. 141, Antalya (1999).
- 23- Tünger Ö, Sivrel Arısoy A, Gazi H, Özbakkaloğlu B: Hastane infeksiyonu etkeni olarak soyutlanan nonfermentatif Gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 14: 157 (2000).
- 24- Vahaboğlu H, Öztürk R, Aygün G, Coşkun F, Yaman A, Kaygusuz A, Leblebicioğlu H, Balık I, Aydın K, Otkun M: Widespread detection of PER-1-type extended-spectrum beta-lactamases among nosocomial *Acinetobacter* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Turkey: a nationwide multicenter study, *Antimicrob Agents Chemother* 41:2265 (1997).
- 25- Weinstein RA, Hayden MK: Multiply drug-resistant pathogens: epidemiology and control, "Bennett JV, Brachman PS (eds): *Hospital Infections*, 4. baskı" kitabında s. 215, Lippincott-Raven, Philadelphia (1998).
- 26- Yılmaz E, Akahın H, Özakin C ve ark.: Değişik klinik materyellerden izole edilen *Klebsiella pneumoniae* ve *Acinetobacter baumannii*'de çift disk sinerji testi ile geniş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) araştırılması, *8. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Kongre Kitabı* s. 707, Antalya (1997).